

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Kyleena 19,5 mg dispositivo de libertação intrauterino

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

O dispositivo de libertação intrauterino contém 19,5 mg de levonorgestrel.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

Para mais detalhes sobre as taxas de libertação, ver secção 5.2.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Dispositivo de libertação intrauterino (DLIU).

O produto consiste num núcleo de fármaco esbranquiçado ou amarelo pálido coberto por uma membrana semiopaca, que está montado na haste vertical de um corpo em T. Além disso, a haste vertical tem um anel de prata situado próximo dos braços horizontais. O corpo em T branco tem uma alça numa extremidade da haste vertical e dois braços horizontais na outra extremidade. Os fios de remoção azuis estão presos à alça. A haste vertical do DLIU é carregada no tubo de inserção na ponta do aplicador. O aplicador consiste num cabo e cursor que estão integrados com anilha, fechadura, tubo de inserção pré-dobrado e êmbolo. Os fios de remoção estão localizados no interior do tubo de inserção e cabo.

Dimensões de Kyleena: 28 x 30 x 1,55 mm

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Contraceção até 5 anos.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Kyleena é inserido na cavidade uterina e é efetivo até 5 anos.

Inserção e remoção/substituição

Recomenda-se que Kyleena seja inserido apenas por médicos/profissionais de saúde que tenham experiência em inserções de DLIU e/ ou tenham recebido formação sobre o procedimento de inserção de Kyleena.

Kyleena é inserido na cavidade uterina no período de 7 dias após o início da menstruação. Kyleena pode ser substituído por um novo dispositivo em qualquer altura do ciclo. Kyleena também pode ser inserido imediatamente após um aborto durante o primeiro trimestre.

As inserções pós-parto devem ser adiadas até o útero estar completamente involuto, no entanto, não devem ser efetuadas antes de 6 semanas após o parto. Se a involução estiver consideravelmente atrasada, considerar a espera até 12 semanas após o parto.

No caso de uma inserção difícil e/ ou dor anormal ou hemorragia durante ou após inserção, deve ser considerada a possibilidade de perfuração e devem ser tomadas as medidas apropriadas, como exame físico e ecografia. Exame físico pode não ser suficiente para excluir uma perfuração parcial.

Kyleena pode ser distinguido de outros DLIU pela combinação da visibilidade do anel de prata na ecografia e a cor azul dos fios de remoção. A estrutura em T de Kyleena contém sulfato de bário que o torna visível num exame radiográfico.

Kyleena é removido puxando cuidadosamente pelos fios com uma pinça. Se os fios não forem visíveis e for determinado por exame ecográfico que o dispositivo está no interior da cavidade uterina, este pode ser removido utilizando uma pinça estreita. Isto pode exigir dilatação do canal cervical ou uma intervenção cirúrgica.

O dispositivo deve ser removido, o mais tardar, até ao fim do quinto ano. Se a mulher desejar continuar a utilizar o mesmo método, pode ser inserido um novo dispositivo imediatamente depois da remoção do dispositivo original.

No caso de não se desejar uma gravidez, a remoção deve ser efetuada no período de 7 dias após o início da menstruação, desde que a mulher tenha menstruações regulares. Se o dispositivo for removido em qualquer altura durante o ciclo ou a mulher não tenha menstruações regulares e tiver tido relações sexuais na semana anterior, está em risco de engravidar. Para assegurar contraceção contínua, deve ser imediatamente inserido um dispositivo novo ou deveria ter sido iniciado um método de contraceção alternativo.

Após a remoção de Kyleena, o dispositivo deve ser examinado para assegurar que está intacto.

Idosos

Kyleena não está indicado em mulheres pós-menopáusicas.

Compromisso hepático

Kyleena não foi estudado em mulheres com compromisso hepático. Kyleena é contraindicado em mulheres com doença hepática aguda ou tumor hepático (ver secção 4.3).

Compromisso renal

Kyleena não foi estudado em mulheres com compromisso renal.

População pediátrica

Não é indicada a utilização deste produto antes da menarca. Para mais informação de segurança e eficácia em adolescentes, ver secção 5.1.

Modo de administração

Para ser inserido por um profissional de saúde utilizando uma técnica asséptica.

Kyleena é fornecido com um aplicador que permite ser carregado de uma só vez, acondicionado numa embalagem estéril. A embalagem não deve ser aberta até ser necessária para inserção. Não reesterilizar. Na sua apresentação de origem, Kyleena é apenas para utilização única. Não utilizar se o blister estiver danificado ou aberto. Não inserir após a data de prazo de validade indicada na embalagem e blister após VAL.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

Kyleena é fornecido com um cartão da utilizadora dentro da embalagem externa. Complete o cartão da utilizadora e entregue-o à utilizadora, após inserção.

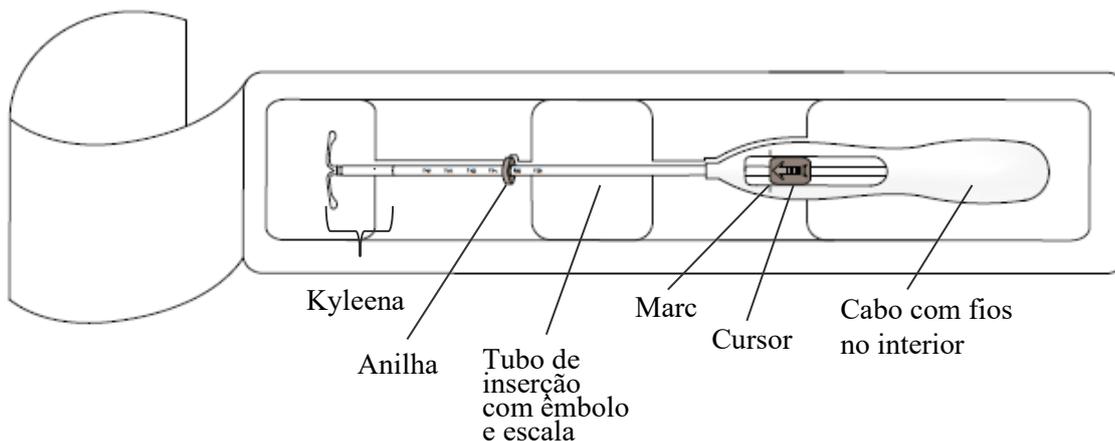
Preparação para a inserção

- Examine a mulher para determinar o tamanho e posição do útero, a fim de detetar quaisquer sinais de infeções genitais agudas ou de outras contra-indicações para a inserção de Kyleena. Caso existam quaisquer dúvidas no que respeita a uma gravidez, deve ser efetuado um teste de gravidez.
- Insira um espéculo, visualize o colo uterino, limpando depois muito bem o colo uterino e a vagina com uma solução antisséptica adequada.
- Sempre que for necessário tenha um assistente para o auxiliar.
- Prenda muito bem o lábio anterior do colo uterino com um tenáculo ou outro tipo de pinça para estabilizar o útero. Se o útero estiver em retroversão, pode ser mais conveniente prender o lábio posterior do colo uterino. Pode aplicar-se uma tração ligeira na pinça para endireitar o canal cervical. A pinça deve permanecer em posição e deve manter-se uma ligeira contra tração a nível do colo uterino durante todo o procedimento de inserção.
- Introduza uma sonda uterina através do canal cervical até ao fundo uterino para medir a profundidade e para confirmar a direção da cavidade uterina e para excluir qualquer evidência de anomalias intrauterinas (p. ex., septo, fibromas submucosos) ou um contraceutivo intrauterino previamente inserido que não tenha sido removido. No caso de qualquer dificuldade, considere a dilatação do canal. Se for necessário efetuar a dilatação cervical, considere a utilização de analgésicos e/ou um bloqueio paracervical.

Inserção

1. Primeiro, abra completamente a embalagem estéril (Figura 1). Depois use uma técnica asséptica e luvas estéreis.

Figura 1



2. Empurre o cursor **para a frente** na direção da seta para a posição mais avançada para carregar o Kyleena no tubo de inserção (Figura 2).

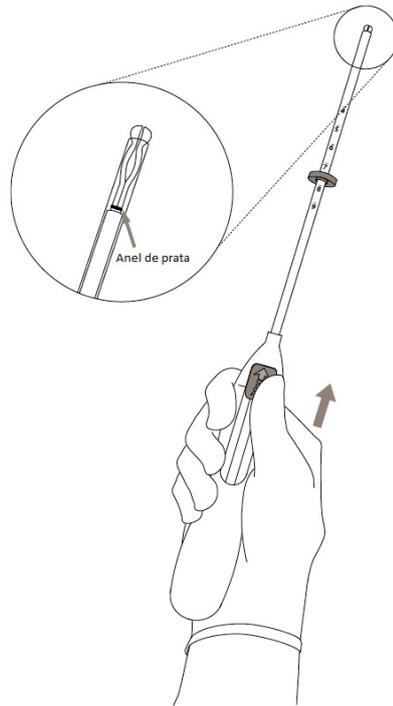


Figura 2

IMPORTANTE! Não puxe o cursor para baixo pois pode libertar prematuramente Kyleena. Assim que Kyleena é libertado, não pode tornar a ser carregado.

3. Segurando no cursor na posição mais avançada, ajuste o bordo superior da anilha de modo a corresponder à medição da sonda do fundo uterino (Figura 3).

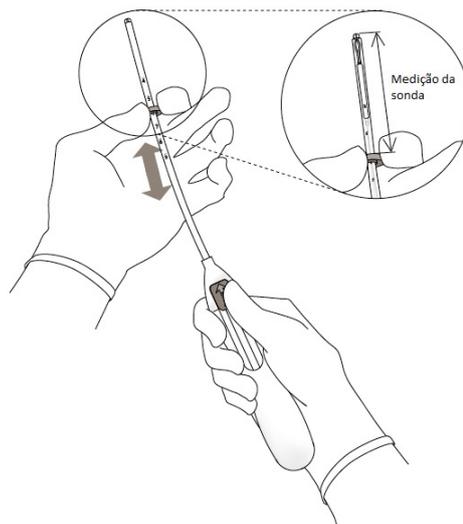
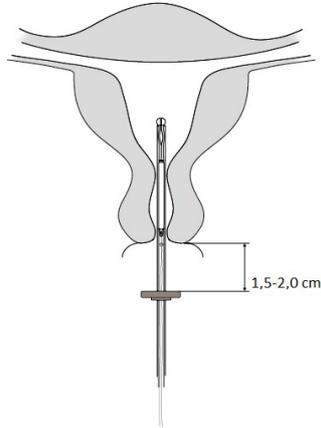


Figura 3

4. Ao mesmo tempo que mantém o cursor na posição **mais avançada**, introduza o aplicador através do colo uterino até a anilha estar a cerca de 1,5-2,0 cm do colo uterino (Figura 4).

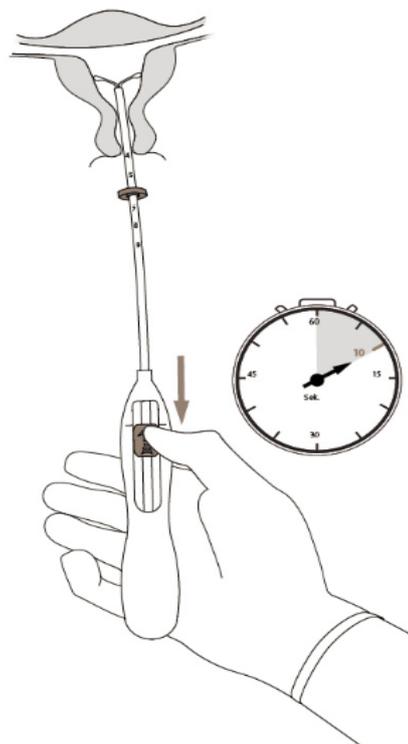
Figura 4



IMPORTANTE! Não force o aplicador. Se necessário, efetue a dilatação do canal cervical.

5. Ao mesmo tempo que mantém o aplicador estável, **puxe o cursor para a marca** para abrir os braços horizontais de Kyleena (Figura 5). Aguarde 5-10 segundos para que os braços horizontais se abram completamente.

Figura 5



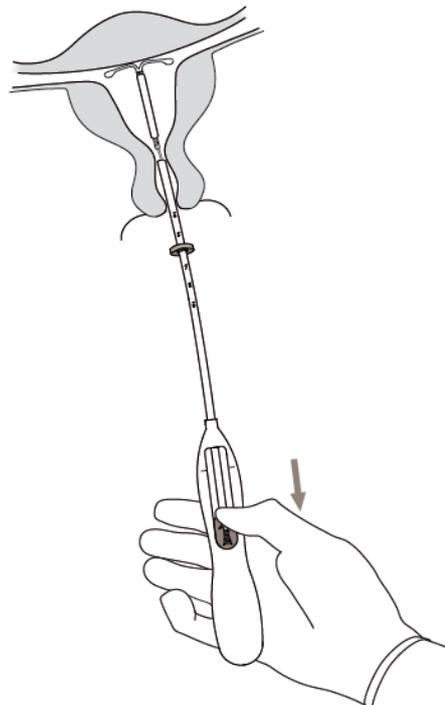
6. Avance cuidadosamente o aplicador em direção ao fundo do útero **até a anilha tocar no colo uterino.** Kyleena está agora na posição fúndica. (Figura 6).

Figura 6



7. Mantendo o aplicador em posição, liberte Kyleena puxando o **cursor completamente para baixo** (Figura 7). Mantendo o cursor em baixo, remova cuidadosamente o aplicador puxando-o para fora. **Corte os fios** deixando cerca de 2-3 cm visíveis fora do colo cervical.

Figura 7



IMPORTANTE! Se suspeitar que o dispositivo não está na posição correta, verifique o posicionamento (p. ex., com ecografia). Remova o dispositivo se este não estiver posicionado corretamente na cavidade uterina. Um dispositivo removido não deve ser reinsertado.

Remoção/substituição

Para a remoção/substituição, ver a secção 4.2 *Inserção e remoção/substituição*.

Kyleena é removido puxando os fios com uma pinça (Figura 8).

Pode inserir um novo Kyleena imediatamente após a remoção.

Após a remoção de Kyleena, o sistema deverá ser examinado para garantir que está intacto.

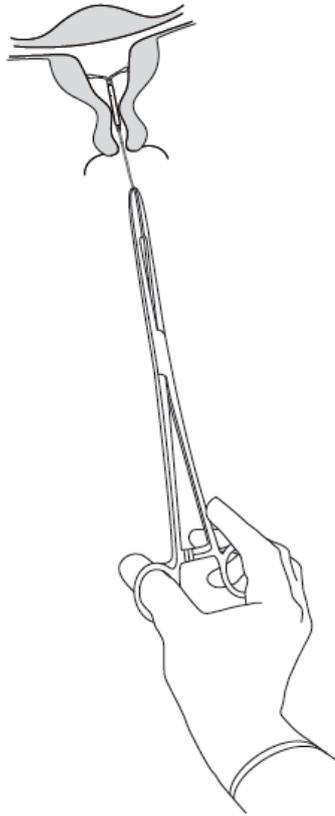


Figura 8

4.3 Contraindicações

- Gravidez (ver secção 4.6);
- Doença inflamatória pélvica aguda ou recorrente ou patologias associadas a um risco acrescido de infeções pélvicas;
- Cervicite ou vaginite aguda;
- Endometrite pós-parto ou aborto com infeção durante os últimos três meses;
- Neoplasia intraepitelial cervical até à sua resolução;
- Tumor maligno uterino ou cervical;
- Tumores dependentes de progestagénios, p. ex., cancro da mama;
- Hemorragia vaginal anómala de etiologia desconhecida;
- Anomalia uterina congénita ou adquirida, incluindo fibromas que possam interferir com a inserção e/ou retenção do dispositivo intrauterino (isto é, se deformarem a cavidade uterina);
- Doença hepática aguda ou tumor hepático;
- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Kyleena deve ser utilizado com precaução após consulta com um especialista, ou a remoção do dispositivo deve ser considerada se existirem ou surgirem pela primeira vez quaisquer das seguintes situações:

- enxaqueca, enxaqueca focal com perda de visão assimétrica ou outros sintomas que indiquem isquemia cerebral transitória
- cefaleias excecionalmente intensas
- icterícia
- aumento acentuado da tensão arterial
- doença arterial grave como acidente vascular cerebral ou enfarte do miocárdio

O levonorgestrel em dose baixa pode afetar a tolerância à glucose e a concentração da glucose no sangue deve ser monitorizada em utilizadoras de Kyleena com diabetes. Contudo, não é geralmente necessário alterar o regime terapêutico em diabéticas que utilizam um DLIU de levonorgestrel.

Exame/consulta médica

Antes da inserção, a mulher deve ser informada sobre os benefícios e os riscos de Kyleena, incluindo os sinais e sintomas de perfuração e do risco de gravidez ectópica, ver abaixo. Deve ser realizado um exame físico incluindo exame pélvico e exame das mamas. Um esfregaço cervical deve ser realizado quando necessário, de acordo com a avaliação do médico. Gravidez e doenças sexualmente transmissíveis devem ser excluídas. Infecções genitais devem ser tratadas com sucesso antes da inserção. Devem determinar-se a posição do útero e tamanho da cavidade uterina. O posicionamento de Kyleena no fundo do útero é importante para maximizar a eficácia e diminuir o risco de expulsão. As instruções para a inserção devem ser seguidas cuidadosamente.

Deve ser dada especial atenção à formação sobre a técnica correta de inserção.

A inserção e a remoção podem estar associadas a alguma dor e hemorragia. O procedimento pode precipitar uma reação vasovagal (p. ex., síncope, ou uma convulsão numa doente epilética).

Uma mulher deve ser reexaminada 4 a 6 semanas após a inserção para verificar os fios e assegurar que o dispositivo está na posição correta. Recomendam-se visitas de seguimento uma vez por ano ou com maior frequência, se clinicamente indicado.

Kyleena não é indicado para utilização como contraceptivo pós-coito.

A utilização de Kyleena para o tratamento de hemorragias menstruais graves ou para a proteção da hiperplasia endometrial durante a terapêutica de substituição com estrogénios não foi estabelecida. Portanto, a utilização não está recomendada nestas condições.

Gravidez ectópica

Em ensaios clínicos, a incidência global de gravidez ectópica com Kyleena foi aproximadamente de 0,20 por 100 mulheres-anos. Durante a utilização de Kyleena aproximadamente metade dos casos de gravidez que ocorrem são provavelmente ectópicas.

As mulheres que estejam a considerar utilizar Kyleena devem ser aconselhadas sobre os sinais e sintomas e os riscos de gravidez ectópica. Em mulheres que engravidam enquanto estão a utilizar Kyleena, deve ser considerada e avaliada a possibilidade de uma gravidez ectópica.

As mulheres com antecedentes prévios de gravidez ectópica, cirurgia tubária ou infeção pélvica têm um risco acrescido de gravidez ectópica. A possibilidade de gravidez ectópica deve ser considerada se ocorrerem dores na região inferior do abdómen, especialmente em associação com falta de períodos ou no caso de uma mulher amenorreica começar a sangrar.

Porque uma gravidez ectópica pode ter impacto na fertilidade futura, os benefícios e riscos da utilização de Kyleena devem ser avaliados cuidadosamente para cada mulher individualmente.

Efeitos sobre o padrão das hemorragias menstruais

São de prever efeitos sobre o padrão das hemorragias menstruais na maior parte das utilizadoras de Kyleena. Estas alterações são consequência da ação direta do levonorgestrel sobre o endométrio e podem não estar correlacionadas com a atividade ovárica.

Hemorragias irregulares e pequenas perdas sanguíneas são frequentes nos primeiros meses de utilização. Depois, a forte supressão do endométrio resulta na diminuição da duração e do volume da hemorragia menstrual. Um fluxo escasso evolui frequentemente para oligomenorreia ou amenorreia.

Nos ensaios clínicos, hemorragias pouco frequentes e/ou amenorreia desenvolveram-se gradualmente. Ao fim do quinto ano, cerca de 26,4% e 22,6% das utilizadoras desenvolveram hemorragias pouco frequentes e/ou amenorreia, respetivamente. A possibilidade de gravidez deve ser considerada se a menstruação não ocorrer nas 6 semanas após o início da menstruação anterior. Não é necessária a repetição do teste de gravidez em mulheres que se mantêm amenorreicas, a menos que indicado por outros sinais de gravidez.

Se a hemorragia se tornar mais intensa e/ ou mais irregular com o decorrer do tempo, devem ser tomadas medidas de diagnóstico apropriadas dado que hemorragias irregulares podem ser um sintoma de pólipos, hiperplasia ou cancro e hemorragias intensas podem ser um sinal de uma expulsão despercebida do DLIU.

Infeção pélvica

Infeção pélvica foi notificada durante a utilização de DLIU ou de DIU (dispositivos intrauterinos). Embora Kyleena e o aplicador sejam estéreis podem, devido a contaminação bacteriana durante a inserção, tornar-se num veículo para o transporte microbiano através do trato genital superior. Em ensaios clínicos, a doença inflamatória pélvica (DIP) foi observada mais frequentemente no início da utilização de Kyleena, o que é consistente com os dados publicados sobre os DIU de cobre, para os quais a taxa mais elevada de DIP ocorre durante as primeiras 3 semanas após a inserção, diminuindo posteriormente.

Antes de eleger a utilização de Kyleena, as utilizadoras devem ser submetidas a uma avaliação completa no que respeita a fatores de risco associados a infeção pélvica (p. ex., parceiros sexuais múltiplos, infeções sexualmente transmissíveis, antecedentes prévios de DIP). As infeções pélvicas, como a DIP, podem ter consequências graves e podem afetar a fertilidade e aumentar o risco de gravidez ectópica.

Tal como acontece noutros procedimentos ginecológicos ou cirúrgicos, infeções graves ou septicémia (incluindo as causadas por estreptococos do grupo A) podem ocorrer na sequência da inserção do DIU, embora seja extremamente raro.

Se uma mulher tiver uma endometrite recorrente ou doença inflamatória pélvica ou se uma infeção aguda for grave ou não responder ao tratamento, Kyleena tem de ser removido.

São indicados exames bacteriológicos e recomenda-se a monitorização, mesmo com sintomas discretos indicativos de infeções.

Expulsão

Em ensaios clínicos com Kyleena, a incidência de expulsão foi baixa e no mesmo intervalo que foi notificado para outros DIU e DLIU. Os sintomas de expulsão parcial ou completa de Kyleena podem incluir hemorragia ou dor. Contudo, pode ocorrer a expulsão parcial ou completa sem que a mulher se aperceba, causando a diminuição ou perda da proteção contraceptiva. Como Kyleena diminui normalmente a hemorragia menstrual com o decorrer do tempo, um aumento desta pode ser indicativo de uma expulsão.

Um Kyleena parcialmente expulso deve ser removido. Um novo dispositivo pode ser inserido nessa altura desde que tenha sido excluída a possibilidade de gravidez.

A mulher deve ser informada sobre como verificar os fios de Kyleena e que deve contactar o seu profissional de saúde se não conseguir sentir os fios.

Perfuração

A perfuração ou penetração do corpo uterino ou do colo cervical por um contraceptivo intrauterino pode ocorrer, mais frequentemente durante a inserção, embora possa não ser detetada até algum tempo depois, e pode diminuir a efetividade de Kyleena. No caso de uma inserção difícil e/ou dor anormal ou hemorragia durante ou após inserção, devem ser tomados imediatamente os procedimentos apropriados, como exame físico e ecografia, para excluir uma perfuração. Este dispositivo tem de ser removido; pode ser necessária cirurgia.

Num amplo estudo coorte, prospetivo, comparativo, não intervencional em utilizadoras de outros DIU (N= 61.448 mulheres) com um período observacional de 1 ano, a incidência da perfuração foi de 1,3 (IC 95%: 1,1 – 1,6) por 1000 inserções em todo o coorte do estudo; 1,4 (IC 95%: 1,1 - 1,8) por 1000 inserções no coorte de outro DLIU de levonorgestrel e 1,1 (IC 95%: 0,7 – 1,6) por 1000 inserções no coorte de DIU de cobre. O estudo mostrou que a inserção na altura da amamentação e inserção até 36 semanas após o parto foram associadas a um aumento do risco de perfuração (ver Tabela 1). Ambos os fatores de risco foram independentes do tipo de DIU inserido.

Tabela 1: Incidência de perfuração por 1000 inserções em todo o coorte do estudo observado durante 1 ano, estratificado por amamentação e tempo desde o parto, na inserção (mulheres múltiparas)

| | Amamentação na altura da inserção | Sem amamentação na altura da inserção |
|------------------------------------|--|--|
| Inserção ≤ 36 semanas após o parto | 5,6 (IC 95%: 3,9-7,9; n=6.047 inserções) | 1,7 (IC 95%: 0,8-3,1; n=5.927 inserções) |
| Inserção > 36 semanas após o parto | 1,6 (IC 95%: 0,0-9,1; n=608 inserções) | 0,7 (IC 95%: 0,5-1,1; n= 41.910 inserções) |

Prolongando o período observacional para 5 anos num subgrupo deste estudo (N = 39.009 mulheres com inserção de outro DLIU de levonorgestrel ou DIU de cobre, 73% destas mulheres disponibilizaram informação durante os 5 anos completos de seguimento), a incidência de perfuração detetada em qualquer altura durante o período completo de 5 anos foi de 2,0 (IC 95%: 1,6 - 2,5) por 1000 inserções.

A amamentação na altura da inserção e inserção até 36 semanas após o parto foram confirmados como fatores de risco também no subgrupo e foram seguidos durante os 5 anos.

O risco de perfuração pode estar aumentado em mulheres com útero retrovertido fixo.

O reexame após inserção deve seguir a orientação dada acima com o título “Exame/consulta médica” que pode ser adaptado conforme clinicamente indicado em mulheres com fatores de risco para a perfuração.

Fios perdidos

Se, nos exames de seguimento, os fios de remoção não forem visíveis no colo uterino, devem excluir-se expulsão despercebida e gravidez. Os fios podem ter subido para o útero ou canal cervical e podem reaparecer durante o próximo período menstrual. Se a gravidez foi excluída, os fios podem normalmente ser localizados explorando cuidadosamente o canal cervical com um instrumento apropriado. Se não forem encontrados, a possibilidade de expulsão ou perfuração deve ser considerada. Pode utilizar-se a ecografia para verificar a posição correta do dispositivo. Se a ecografia não estiver disponível ou for mal sucedida, pode efetuar-se o exame radiográfico para localizar Kyleena.

Quistos ováricos/folículos ováricos hipertrofiados

Como o efeito contraceptivo de Kyleena resulta principalmente dos seus efeitos locais a nível do útero, não existe geralmente qualquer alteração da função ovulatória, incluindo desenvolvimento folicular regular, libertação de óocitos e atresia folicular em mulheres em idade fértil. A atresia folicular é por vezes tardia e a foliculogénese pode continuar. Estes folículos hipertrofiados não se distinguem clinicamente dos quistos ováricos. Quistos ováricos (incluindo quistos ováricos hemorrágicos e ruturas de quistos ováricos) têm sido notificados como eventos adversos durante o decurso de ensaios clínicos pelo menos uma vez em aproximadamente 22,2% das mulheres utilizando Kyleena. A maioria destes quistos é assintomática, embora alguns possam ser acompanhados de dor pélvica ou dispareunia.

Na maior parte dos casos, os folículos hipertrofiados desaparecem espontaneamente em dois a três meses de observação. Se um folículo hipertrofiado não se resolver espontaneamente, a monitorização ecográfica contínua e outras medidas de diagnóstico/ terapêuticas poderão ser apropriadas. Raramente, a intervenção cirúrgica pode ser necessária.

Perturbações do foro psiquiátrico:

A depressão e o humor depressivo são efeitos indesejáveis bem conhecidos da utilização de contraceptivos hormonais (ver secção 4.8). A depressão pode ser grave e é um fator de risco conhecido para o comportamento suicida e suicídio. Após o início do tratamento com contraceptivos hormonais as mulheres devem ser aconselhadas a contactar imediatamente o seu médico no caso de alterações do humor e sintomas depressivos.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Nota: A informação de prescrição de medicação concomitante deve ser consultada para identificar possíveis interações.

Efeitos de outros medicamentos sobre Kyleena

Podem ocorrer interações com medicamentos que induzem enzimas microssomais, que podem resultar num aumento da depuração de hormonas sexuais.

Substâncias que aumentam a depuração de levonorgestrel, p.ex.:

Fenitoína, barbitúricos, primidona, carbamazepina, rifampicina, e possivelmente também oxcarbazepina, topiramato, felbamato, griseofulvina, e produtos contendo hipericão.

A influência destes medicamentos na eficácia contraceptiva de Kyleena não é conhecida, embora não se considere que seja muito importante devido ao mecanismo de acção local.

Substâncias com efeitos variáveis na depuração de levonorgestrel, p.ex.:

Quando co-administrados com hormonas sexuais, muitos inibidores da protéase e inibidores não nucleósidos da transcriptase reversa do VIH/VHC podem aumentar ou diminuir as concentrações plasmáticas de progestina.

Substâncias que diminuem a depuração de levonorgestrel (inibidores enzimáticos):

Inibidores fortes e moderados do CYP3A4 como antifúngicos azóis (p.ex., fluconazol, itraconazol, cetoconazol, voriconazol), verapamil, macrólidos (p.ex., claritromicina, eritromicina), diltiazem e sumo de toranja podem aumentar as concentrações plasmáticas de progestina.

Imagiologia por Ressonância Magnética (IRM)

Ensaio não clínicos de outro DLIU de levonorgestrel com o mesmo tamanho de anel de prata e corpo em T, demonstraram que a utilizadora pode ser submetida com segurança a exame de imagiologia após colocação de Kyleena (RM condicional) nas seguintes condições:

- Campo magnético estático de 3 Tesla ou menos
- Campo com gradiente espacial de 36000 Gauss/cm (360 T/m) ou menos
- Taxa de absorção específica (TAE) média máxima de corpo inteiro de 4 W/kg durante 15 minutos de exame no modo controlado de primeiro nível

Em testes não clínicos, o DLIU de levonorgestrel supracitado produziu um aumento de temperatura igual ou inferior a 1,8°C a uma taxa de absorção específica média máxima de corpo inteiro de 2,9 W/kg, durante 15 minutos de RM a 3 T usando uma antena de corpo de transmissão/recepção.

Pode ocorrer uma pequena quantidade de artefactos na imagem se a área de interesse estiver exatamente na mesma área ou relativamente próxima da posição de Kyleena.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Fertilidade

A utilização de um dispositivo de libertação intrauterino de levonorgestrel não altera o curso da fertilidade futura. Depois da remoção do dispositivo intrauterino, as mulheres voltam a ter a sua fertilidade normal (ver secção 5.1).

Gravidez

A inserção de Kyleena em mulheres grávidas é contraindicada (ver secção 4.3).

Se uma mulher engravidar durante a utilização de Kyleena, deve excluir-se uma gravidez ectópica e recomenda-se a remoção oportuna do dispositivo dado que qualquer contraceptivo intrauterino que permaneça *in situ* pode aumentar o risco de aborto e de parto prematuro. A remoção de Kyleena ou o exame do útero também podem provocar aborto espontâneo. Se a mulher desejar continuar a gravidez e o dispositivo não puder ser removido, deve ser informada sobre os riscos e possíveis consequências do nascimento prematuro para o bebé. A evolução de uma gravidez deste tipo deve ser frequentemente monitorizada. A mulher deve ser aconselhada a comunicar todos os sintomas que sejam sugestivos de complicações da gravidez, como dores abdominais do tipo cólicas com febre.

Devido à administração intrauterina e à exposição local ao levonorgestrel, deve ter-se em consideração a possível ocorrência de efeitos virilizantes num feto do sexo feminino. A experiência clínica dos resultados de gravidezes sob tratamento com Kyleena é limitada devido à alta eficácia contraceptiva. As mulheres devem ser informadas de que, até à data, não existe evidência de defeitos congénitos causados pela utilização de um dispositivo de libertação intrauterino de levonorgestrel nos casos em que a gravidez atingiu o termo com um DLIU de levonorgestrel inserido.

Amamentação

Em geral, parece não haver qualquer efeito nocivo sobre o crescimento ou o desenvolvimento do bebé, quando se utiliza um método apenas com progestagénio 6 semanas após o parto. Um dispositivo de libertação intrauterino de levonorgestrel não afeta a quantidade ou a qualidade do leite materno. Pequenas quantidades de progestagénio (cerca de 0,1% da dose de levonorgestrel) passam para o leite materno em mães que estão a amamentar.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Kyleena sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

A maioria das mulheres tem alterações do padrão de hemorragias menstruais após a inserção de Kyleena. Com o tempo, a frequência de amenorreia e de hemorragias pouco frequentes aumenta e a frequência de hemorragias prolongadas e frequentes diminui. Os seguintes padrões de hemorragia foram observados em ensaios clínicos:

Tabela 2: Padrões de hemorragia notificados com Kyleena em ensaios clínicos

| Kyleena | Primeiros 90 Dias | Segundos 90 dias | Fim do ano 1 | Fim do ano 3 | Fim do ano 5 |
|----------------------------|-------------------|------------------|--------------|--------------|--------------|
| Amenorreia | <1% | 5% | 12% | 20% | 23% |
| Hemorragia pouco frequente | 10% | 20% | 26% | 26% | 26% |
| Hemorragia frequente | 25% | 10% | 4% | 2% | 2% |
| Hemorragia prolongada* | 57% | 14% | 6% | 2% | 1% |
| Hemorragia Irregular | 43% | 25% | 17% | 10% | 9% |

*Indivíduos com hemorragia prolongada também podem ser incluídos numa das outras categorias (excluindo amenorreia)

Resumo tabulado de acontecimentos adversos

As frequências das reações adversas medicamentosas (RAM) notificadas com Kyleena são resumidas na tabela seguinte. Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência. As frequências são definidas como:

muito frequentes ($\geq 1/10$),
 frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$),
 pouco frequentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$),
 raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$),
 muito raros ($< 1/10.000$).

| Classe de sistemas de órgãos | Muito frequentes | Frequentes | Pouco frequentes |
|---|---|---|-------------------------|
| Perturbações do foro psiquiátrico | | Humor depressivo / Depressão Libido reduzida | |
| Doenças do sistema nervoso | Cefaleias | Enxaqueca | |
| Vasculopatias | | Tonturas | |
| Doenças gastrointestinais | Dor abdominal/pélvica | Náuseas | |
| Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos | Acne/Seborreia | Alopecia | Hirsutismo |
| Doenças dos órgãos genitais e da mama | Alterações hemorrágicas incluindo aumento e diminuição da hemorragia menstrual, pequenas perdas sanguíneas, hemorragia pouco frequente e amenorreia Quisto ovárico* Vulvovaginite | Infeção das vias genitais superiores Dismenorreia Dor mamária/desconforto mamário Expulsão do dispositivo (completo e parcial) Corrimento vaginal | Perfuração uterina** |
| Exames complementares de diagnóstico | | Aumento de peso | |

* Nos ensaios clínicos, os quistos ováricos tinham de ser notificados como AA se fossem quistos anormais, não funcionais e/ou se tivessem um diâmetro > 3 cm no exame ecográfico.

** Esta frequência tem por base um grande estudo coorte, prospetivo, comparativo, não intervencional, em utilizadoras de DLIU de levonorgestrel e DIU de cobre, que mostrou que a amamentação na altura da inserção e inserção até 36 semanas após o parto são fatores de risco de perfuração independentes (ver secção 4.4 em Perfuração). Em ensaios clínicos com Kyleena que excluíram mulheres que estavam a amamentar a frequência de perfuração foi “rara”.

Descrição de reações adversas selecionadas

Com a utilização de DLIU de levonorgestrel foram notificados casos de hipersensibilidade incluindo erupção cutânea, urticária e angioedema.

Se uma mulher engravidar durante a utilização de Kyleena, a probabilidade relativa desta gravidez ser ectópica está aumentada (ver secção 4.4 em Gravidez ectópica).

Os fios de remoção podem ser sentidos pelo parceiro durante as relações sexuais.

As seguintes RAM foram notificadas em relação com o procedimento de inserção ou remoção de Kyleena: Dor relacionada com o procedimento, hemorragia relacionada com o procedimento, reação vasovagal relacionada com a inserção com tonturas ou síncope. O procedimento pode precipitar uma convulsão numa doente epilética.

Casos de septicémia (incluindo septicémia causada por estreptococos do grupo A) têm sido notificados após a inserção de DIU (ver secção 4.4 em Infecção pélvica).

População pediátrica

É esperado o mesmo perfil de segurança de Kyleena em adolescentes com menos de 18 anos e utilizadoras com idade igual ou superior a 18. Para informações acerca da segurança em adolescentes, ver secção 5.1.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P.:

INFARMED, I.P.

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

Fax: + 351 21 798 73 97

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Não relevante.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: DLIU de plástico com progestagénio, código ATC: G02BA03

Efeitos farmacodinâmicos

Kyleena tem principalmente efeitos progestagénicos locais na cavidade uterina.

A concentração elevada de levonorgestrel no endométrio diminui o número de recetores endometriais de estrogénio e progesterona. O endométrio torna-se relativamente insensível ao estradiol circulante, observando-se um efeito antiproliferativo potente. Observam-se alterações morfológicas do endométrio e uma reação local fraca do tipo corpo estranho durante a utilização. O espessamento do muco cervical impede a passagem do espermatozóide através do canal cervical. O meio local do útero e das trompas de Falópio inibe a mobilidade e a função dos espermatozóides, impedindo a fertilização. Em ensaios clínicos com Kyleena, observou-se ovulação na maioria dos subgrupos estudados. A evidência de ovulação foi observada

em 23 mulheres num total de 26 no primeiro ano, em 19 mulheres num total de 20 no segundo ano e nas 16 mulheres no terceiro ano. No quarto ano, a evidência de ovulação foi observada na única mulher restante no subgrupo e no quinto ano, nenhuma mulher restava neste subgrupo.

Eficácia e segurança clínicas

A eficácia contraceptiva de Kyleena foi avaliada num estudo clínico com 1452 mulheres com idade entre 18-35 anos, incluindo 39,5% (574) de mulheres nulíparas das quais 84,0% (482) eram nuligrávidas que utilizavam Kyleena.

O Índice de Pearl ao fim de 1 ano foi de 0,16 (intervalo de confiança de 95%: 0,02 - 0,58) e o Índice de Pearl ao fim de 5 anos foi de 0,29 (intervalo de confiança de 95%: 0,16 - 0,50). A taxa de falha foi de aproximadamente 0,2% ao fim de 1 ano e a taxa de falha cumulativa foi de aproximadamente 1,4% ao fim de 5 anos. A taxa de falha também inclui gravidezes devido a expulsões e perfurações não detetadas. A utilização de um dispositivo de libertação intrauterino de levonorgestrel não altera o curso da fertilidade futura. Num estudo de 5 anos com Kyleena, 116 em 163 (71,2%) mulheres que queriam engravidar, conceberam num período de 12 meses após a remoção do dispositivo.

O perfil de segurança de um DLIU de levonorgestrel de dose mais baixa, observado num estudo com 304 adolescentes, foi consistente com o realizado em população adulta. É esperada a mesma eficácia em adolescentes com menos de 18 anos e utilizadoras com idade igual ou superior a 18 .

Com Kyleena, as alterações dos padrões hemorrágicos são consequência da ação direta do levonorgestrel sobre o endométrio e podem não refletir o ciclo ovárico. Não existe uma diferença clara no desenvolvimento folicular, na ovulação ou na produção de estradiol e progesterona em mulheres com diferentes padrões hemorrágicos. No processo de inibição da proliferação do endométrio pode verificar-se um aumento inicial de pequenas perdas sanguíneas durante os primeiros meses de utilização. Depois, a forte supressão do endométrio resulta na diminuição da duração e do volume da hemorragia menstrual durante a utilização de Kyleena. Um fluxo escasso evolui frequentemente para oligomenorreia ou amenorreia. A função ovárica permanece normal e os níveis de estradiol são mantidos, mesmo quando as utilizadoras de Kyleena são amenorreicas.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

O levonorgestrel é libertado diretamente na cavidade uterina. A curva de libertação *in vivo* é caracterizada por um declínio acentuado inicial que abranda progressivamente, resultando numa pequena alteração depois do primeiro ano até ao fim do período de utilização de 5 anos. As taxas estimadas de libertação *in vivo* em diferentes pontos de tempo são apresentadas na Tabela 3.

Tabela 3: As taxas estimadas de libertação *in vivo* baseadas nos dados sobre o conteúdo residual observado *ex vivo*.

| Tempo | Taxa estimada de libertação <i>in vivo</i> [microgramas/24 horas] |
|-----------------------------|--|
| 24 dias após a inserção | 17,5 |
| 60 dias após a inserção | 15,3 |
| 1 ano após a inserção | 9,8 |
| 3 anos após a inserção | 7,9 |
| 5 anos após inserção | 7,4 |
| Média durante 1º ano | 12,6 |
| Média durante 5 anos | 9,0 |

Absorção

Após a inserção, o levonorgestrel é libertado do DLIU imediatamente na cavidade uterina. Mais de 90% do levonorgestrel libertado está disponível a nível sistémico. As concentrações séricas máximas de

levonorgestrel são atingidas nas primeiras duas semanas após a inserção de Kyleena. Sete dias após a inserção, foi determinada uma concentração média de levonorgestrel de 162 pg/ml (5º percentil: 81 pg/ml – 95º percentil: 308 pg/ml). Em seguida, as concentrações séricas de levonorgestrel diminuem com o tempo até serem atingidas concentrações médias de 91 pg/ml (5º percentil: 47 pg/ml – 95º percentil: 170 pg/ml) após 3 anos e 83 pg/ml (5º percentil: 45 pg/ml – 95º percentil: 153 pg/ml) após 5 anos. Com a utilização de um dispositivo de libertação intrauterino de levonorgestrel, a exposição local elevada do medicamento na cavidade uterina origina um gradiente de concentração forte do endométrio para o miométrio (gradiente endométrio para miométrio > 100 vezes) e concentrações baixas de levonorgestrel no soro (gradiente endométrio para soro > 1000 vezes).

Distribuição

O levonorgestrel liga-se de forma não específica à albumina sérica e de forma específica à SHBG. Menos de 2% do levonorgestrel circulante está presente como esteroide livre. O levonorgestrel liga-se com alta afinidade à SHBG. Consequentemente, as alterações da concentração da SHBG no soro resultam num aumento (em concentrações mais elevadas de SHBG) ou numa diminuição (em concentrações mais baixas de SHBG) da concentração total de levonorgestrel no soro. No período de 3 meses após a inserção de Kyleena, a concentração de SHBG diminui em cerca de 30% e permaneceu relativamente estável durante o período de 5 anos de utilização. O volume aparente médio de distribuição do levonorgestrel é de cerca de 106 l.

Biotransformação

O levonorgestrel é extensamente metabolizado. As vias de metabolização mais importantes são a redução do grupo Δ^4 -3-oxo e hidroxilações nas posições 2 α , 1 β e 16 β , seguido de conjugação. O CYP3A4 é a principal enzima envolvida no metabolismo oxidativo do levonorgestrel. Com base em estudos *in vitro*, reações de biotransformação mediadas pelo CYP poderão ser de menor relevância quando comparadas com a redução e conjugação.

Eliminação

A depuração total de levonorgestrel do plasma é de aproximadamente 1,0 ml/min/kg. Apenas vestígios de levonorgestrel são excretados na forma inalterada. Os metabolitos são excretados nas fezes e urina numa razão de excreção de cerca de 1. A semivida de eliminação é de cerca de 1 dia.

Linearidade/não linearidade

A farmacocinética do levonorgestrel depende da concentração da SHBG a qual é influenciada por estrogénios e androgénios. Uma diminuição da concentração de SHBG origina uma diminuição sérica de levonorgestrel total, indicando uma farmacocinética não linear do levonorgestrel relativamente ao tempo. Com base na ação principalmente local de Kyleena, não é de prever qualquer impacto sobre a sua eficácia.

População pediátrica

Num estudo de fase III de um ano em adolescentes pós-menarca (idade média 16,2; dos 12-18 anos), utilizando outro DLIU de levonorgestrel de dose mais baixa, a análise de farmacocinética em 283 adolescentes demonstrou concentrações séricas estimadas de levonorgestrel ligeiramente mais elevadas (aproximadamente 10%) quando comparada com adultos. Isto está relacionado com o menor peso corporal comum em adolescentes. No entanto, os intervalos estimados para adolescentes encontram-se dentro dos estimados para adultos, demonstrando elevada similaridade.

Não são esperadas diferenças na farmacocinética de adolescentes e adultos com Kyleena.

Diferenças étnicas

Procedeu-se a um estudo de fase III de três anos na região da Ásia- Pacífico (93% mulheres asiáticas, 7% outras etnias) utilizando outro DLIU de levonorgestrel de dose mais baixa. Uma comparação das características farmacocinéticas do levonorgestrel na população asiática deste estudo com a população caucasiana de outro estudo de fase III não demonstrou diferenças clínicas relevantes na exposição sistémica e

outros parâmetros farmacocinéticos. Além disso, a taxa de libertação diária de levonorgestrel do DLIU foi a mesma em ambas as populações.

Não são esperadas diferenças na farmacocinética em mulheres de diferentes etnias com Kyleena.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelaram riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, farmacocinética e toxicidade, incluindo genotoxicidade e potencial carcinogénico do levonorgestrel. Estudos em macacos com libertação intrauterina de levonorgestrel durante 9 a 12 meses, confirmaram a atividade farmacológica local, com boa tolerância local e sem sinais de toxicidade sistémica. Não se observou embriotoxicidade em coelhos, após administração intrauterina de levonorgestrel.

O perfil de segurança dos componentes de elastómero do reservatório da hormona, os materiais de polietileno e polipropileno do produto, o perfil da prata e a combinação de elastómero e levonorgestrel não revelaram bioincompatibilidade, com base na avaliação de toxicologia genética em sistemas de teste padrão *in vitro* e *in vivo* e em testes de biocompatibilidade em ratinhos, ratos, cobaias, coelhos e em sistemas de teste *in vitro*.

Avaliação do Risco Ambiental (ARA)

Estudos de avaliação do risco ambiental demonstraram que o levonorgestrel pode constituir um risco para o ambiente aquático (ver secção 6.6).

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Elastómero de polidimetilsiloxano

Sílica coloidal anidra

Polietileno

Sulfato de bário

Polipropileno

Ftalocianina de cobre

Prata

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

O medicamento é acondicionado individualmente numa embalagem blister termoformada (PETG) com uma tampa descolável (PE).

Apresentações: 1x1 e 5x1.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

O produto é fornecido com um aplicador acondicionado numa embalagem estéril, que não deve ser aberta até ser necessário para inserção. Cada dispositivo deve ser manuseado com precauções assépticas. Se o selo do

invólucro estéril estiver quebrado, o dispositivo nele contido deve ser eliminado de acordo com as normas de orientação para o manuseamento de resíduos que constituem um risco biológico. Do mesmo modo, um Kyleena removido e o seu aplicador devem ser eliminados desta forma.

Para ser inserido por um profissional de saúde utilizando uma técnica asséptica (ver secção 4.2).

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais. Este medicamento pode constituir um risco para o ambiente (ver secção 5.3).

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Bayer Portugal, Lda.
Rua da Quinta do Pinheiro, n.º 5
2794-003 Carnaxide

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- Nº de registo: 5694948 - 5 unidades: 5x1 dispositivo de libertação intrauterino
- Nº de registo: 5694930 - 1 unidade: 1x1 dispositivo de libertação intrauterino

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 07 de fevereiro de 2017

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

06/2020